UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 127

HYPERTENSION PERMANENTE SOLITAIRE D'ORIGINE CORTICOSURRÉNALE.

ORIENTATION DU DIAGNOSTIC. PATHOGÉNIE.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mardi 10 Juillet 1945

PAR

Jeanne-Marthe COLOBERT

née PÉGOURIÉ

ANCIENNE EXTERNE DES HÔPITAUX
DIPLÔMÉE DE MÉDECINE COLONIALE

Née à Agen (Lot-et-Garonne), le 7 Mai 1921

Examinateurs de la Thèse :

MM. CREYX, professeur..... *Président*
FABRE, professeur.....
DE GRAILLY, professeur..... *Juges*
PIÉCHAUD, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1945

COLOBERT (Jeanne-Marthe), née **PÉGOURIÉ**

Hypertension permanente solitaire d'origine corticosurrénale. Orientation du diagnostic. Pathogénie. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 63 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 127.)

COLOBERT (Jeanne-Marthe), née **PÉGOURIÉ**

Hypertension permanente solitaire d'origine corticosurrénale. Orientation du diagnostic. Pathogénie. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 63 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 127.)

COLOBERT (Jeanne-Marthe), née **PÉGOURIÉ**

Hypertension permanente solitaire d'origine corticosurrénale. Orientation du diagnostic. Pathogénie. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 63 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 127.)

COLOBERT (Jeanne-Marthe), née **PÉGOURIÉ**

Hypertension permanente solitaire d'origine corticosurrénale. Orientation du diagnostic. Pathogénie. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 63 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 127.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 127

HYPERTENSION PERMANENTE SOLITAIRE D'ORIGINE CORTICOSURRÉNALE.

ORIENTATION DU DIAGNOSTIC. PATHOGÉNIE.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mardi 10 Juillet 1945

PAR

Jeanne-Marthe COLOBERT

née PÉGOURIÉ

ANCIENNE EXTERNE DES HÔPITAUX
DIPLÔMÉE DE MÉDECINE COLONIALE

Née à Agen (Lot-et-Garonne), le 7 Mai 1921

Examinateurs de la Thèse :

MM. CREYX, professeur..... *Président*
FABRE, professeur.....
DE GRAILLY, professeur..... *Juges*
PIÉCHAUD, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ — ASSESSEUR : M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL,
PETGES, GUYOT, ABADIE, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY
Clinique chirurgicale	PAPIN
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET
Médecine légale et deontologie	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	N...

	MM.
Physiologie	FABRE
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	N...
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DÉLMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

MM. PÉRY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales),
CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR
Physiologie	FRANCK
Médecine générale	PIECHAUD / N... / N... / N... / BROUSTET / N... / SARIC / DUBARRY
Chirurgie générale	N... / MASSÉ

	MM.
Chirurgie générale	N... / MAGENDIE / POUYANNE
Obstétrique	N... / MAHON
Ophtalmologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
Pharmacie	MESNARD / GRANGER
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	R. MANDOUL

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ
Accouchements	MAHON
Puériculture	FAUGÈRE
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL
Médecine légale	N...
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...
Pathologie chirurgicale	J. VILLAR

	MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU
Botanique	GIRARD
Cryptogamie	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROUGIER
Chimie biologique	TAYEAU
Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A « Maman Nie » qui fut le charme de mon enfance.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

Des mots seraient insuffisants et ne pourraient qu'affaiblir l'affection que je leur porte.

A MON MARI

Qui m'a conseillée et orientée si souvent au cours de ce travail; qu'il lui apporte le témoignage de mon amour et de mon infinie tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

A MON BEAU-FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

Que j'unis dans la même affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A TOUS CEUX QUI, D'UNE QUELCONQUE MANIÈRE, M'ONT AIDÉE AU COURS DE MES ANNÉES D'ÉTUDES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

1939 Monsieur le Docteur Jean VILLAR

1940 Monsieur le Docteur AUGISTROU

1940 Monsieur le Professeur CHARRIER

1941 Monsieur le Docteur LAFFARGUE

Externat :

1942 Monsieur le Professeur LOUBAT

1942 Monsieur le Professeur DAMADE

1943 Monsieur le Professeur RIVIÈRE

1943 Monsieur le Professeur JEANNENEY

1944 Monsieur le Professeur agrégé PIÉCHAUD

1944-1945 Monsieur le Professeur CREYX

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. PIÉCHAUD

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qu'il nous soit permis de le remercier pour la paternelle bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner depuis notre passage dans son service, où nous avons appris à aimer sa profonde simplicité et sa vraie bonté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ET MICROSCOPIE CLINIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Qu'il veuille bien recevoir nos remerciements et l'assurance de notre gratitude pour le bienveillant intérêt qu'il nous a, en toutes circonstances, si aimablement témoigné.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FABRE

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE

DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'ÉDUCATION PHYSIQUE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Que nous remercions d'avoir bien voulu siéger à notre jury de thèse.
Hommage de respectueuse reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX

PROFESSEUR D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE ET CLIMATOLOGIE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

MON CHER MAÎTRE,

Vous nous avez dispensé un enseignement magistral, vous nous avez donné le goût des choses de l'esprit, vous nous avez appris l'indulgence, l'humilité, le détachement.

Permettez-nous de vous remercier ici pour l'amical intérêt que vous nous avez témoigné, ainsi qu'à tous ceux que nous aimons, et de vous assurer de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

HYPERTENSION PERMANENTE SOLITAIRE D'ORIGINE CORTICOSURRÉNALE

INTRODUCTION

« La clinique pose les problèmes, la physiologie les résout. »

BINET.

Au nombre des problèmes qui se posent au clinicien, l'hypertension artérielle permanente solitaire est un des plus fréquents et des plus décevants semble-t-il. La simplicité apparente du syndrome, la bénignité des troubles fonctionnels qui le plus souvent respectent l'état général, font augurer d'un effet favorable du traitement. Mais combien nombreux sont les hypertendus que n'améliorent ni l'hygiène alimentaire stricte, ni la médication — malheureusement purement symptomatique — même instituées dès le début de l'affection.

Le médecin doit assister presque impuissant à une évolution parfois rapide et catastrophique d'une affection qui semble au-dessus des ressources de la thérapeutique classique.

Il semble que la banalité du syndrome, la pauvreté de la symptomatologie dérobent à plaisir la complexité des mécanismes qui conditionnent le dérèglement profond de la vie de relation. Ces étiologies multiples, qui vont de la simple réaction de défense tendant à l'établissement d'un équilibre harmonieux, au dysfonctionnement mono ou pluriglandulaire avec perturbations graves des fonctions vitales, posent au physiologiste une multiplicité de pro-

blèmes. C'est au clinicien qu'il appartient de fournir les données de travail qui orienteront les recherches, c'est grâce à une collaboration étroite entre le praticien et l'homme de laboratoire que l'on peut espérer voir jaillir la lumière. De la confrontation des constatations complexes, multiples, diverses, parfois contradictoires des manifestations de la vie et de celles, limitées, définies, orientées, de la recherche expérimentale, on peut tirer des notions susceptibles d'éclairer la pathogénie et de fixer la thérapeutique efficiente.

Aussi, au cours de cette modeste étude, n'avons-nous pas entrepris de résoudre un des problèmes les plus complexes de la clinique moderne. Nous avons tenté, en nous appuyant sur les observations cliniques de la littérature médicale, de dégager un des aspects du problème, de mettre en lumière un des points qui nous apparaît comme le centre même de la question et le plus susceptible d'orienter utilement les recherches ultérieures : *le rôle du cortex surrénal dans l'hypertension permanente solitaire.*

Nous ne revendiquons pas en cela l'originalité, mais nous nous sommes attachée à mettre l'accent sur ce point particulier, à regrouper les éléments isolés, à unifier des opinions apparemment contradictoires — celles, par exemple, qui opposent dans la pathogénie de l'hypertension l'hypophyse au cortex surrénal. Nous avons surtout insisté sur les possibilités actuelles offertes au praticien de dégager et de confirmer, par des recherches biologiques bien orientées, un nouveau syndrome clinique.

Enfin, à l'aide de données physiologiques et biochimiques récentes, sans doute encore peu répandues dans le monde médical, nous nous sommes laissée entraîner à proposer une théorie pathogénique de l'hypertension permanente solitaire. Simpliste peut-être, critiquable certainement, nous n'avons pas l'ambition d'avoir fait faire au problème un pas définitif, nous souhaitons seulement avoir suggéré quelques idées assez fertiles pour intéresser à la fois le clinicien et le biologiste.

PREMIÈRE PARTIE

ORIENTATION DU DIAGNOSTIC

CHAPITRE PREMIER

Les procédés actuels d'appréciation du fonctionnement du cortex surrénal

Les syndromes que la clinique rattache aux surrénales sont habituellement classés en syndromes d'hyperfonctionnement et d'hypofonctionnement. Ils sont souvent très nets, le diagnostic est alors aisé. C'est ainsi, pour ne citer qu'un exemple, que l'association de la pigmentation, de l'asthénie, des troubles gastro-intestinaux, des douleurs et de l'hypotension permet d'assurer l'existence d'une destruction massive des surrénales. C'est le diagnostic des insuffisances légères ou des hyperactivités peu marquées qui offre les plus grandes difficultés. La clinique se révélant le plus souvent insuffisante, il devient nécessaire de mettre en jeu les ressources du laboratoire pour obtenir les éléments indispensables au diagnostic.

L'expérimentation sur l'animal et l'observation des maladies humaines ont permis de dégager le syndrome biologique de l'insuffisance corticosurrénale. Il est essentiellement constitué : par une baisse du taux du sodium, du cholestérol, du glucose, des chlorures sanguins, une augmentation de la kalémie, des modifications du rapport albumines/globulines plasmatiques et de la réserve alcaline. Il est évident que tous ces signes ne présentent pas le même intérêt pour le diagnostic de l'insuffisance surrénale; il convient d'isoler les plus constants, les plus fidèles, les plus

sensibles, les plus caractéristiques et aussi le plus faciles à obtenir du laboratoire.

Il semble bien que les tests les plus spécifiques soient fournis par l'étude des variations de la *kalémie* et de la *natrémie*. Bien que l'accord ne soit pas encore fait à ce sujet chez les physiologistes, il semble que l'on pourrait donner une valeur de premier ordre à l'observation d'une augmentation du potassium plasmatique et d'une diminution du sodium sanguin. Malheureusement, ces dosages chimiques sont très délicats, incommodes pour le clinicien (*), incertains dans leurs résultats qui dépendent trop de l'habileté et de la valeur du chimiste.

Au contraire, le dosage des *chlorures plasmatiques* et *globulaires* est une opération très bien codifiée, habituelle, simple pour l'homme de laboratoire comme pour le praticien. Or, l'évaluation des chlorures nous donne un reflet fidèle des variations de la kalémie et de la natrémie. On sait que la majeure partie des anions en solution dans le plasma sont constitués par les chlorures; d'autre part, le taux du potassium plasmatique est extrêmement faible vis-à-vis de celui du sodium qui représente le cathion de beaucoup le plus abondant. On peut admettre en gros que ces cathions K^+ et Na^+ sont équilibrés par les anions Cl^-. Dans l'insuffisance surrénale, l'augmentation des chlorures liée à l'augmentation du K^+ est masquée et bien au delà, par la diminution des chlorures liée à la diminution du sodium; en définitive, c'est une hypochlorémie que l'on observe, hypochlorémie qui est la résultante des variations en sens inverse des deux cathions.

Les modifications des chlorures dans les syndromes

(*) Ainsi pour le potassium plasmatique : nécessité d'éviter l'hémolyse, aussi légère soit-elle; nécessité de recueillir le sang sans addition d'aucun coagulant; centrifugation du sang immédiatement après la ponction veineuse (6.000 tours/minute pendant 20 minutes); séparation immédiate du sérum et du culot pour pratiquer le dosage aussitôt.

d'hypersurrénalisme ont été beaucoup moins étudiées et restent encore à préciser. Il semble cependant que l'hyperchlorémie est particulièrement constante dans ces cas. Enfin, dans l'état actuel de nos connaissances, le dosage des chlorures possède un intérêt réel et le clinicien doit lui prêter toute son attention (Decourt et Guillaumin [22]).

Les hormones corticosurrénales possèdent une action indiscutable sur le métabolisme du *cholestérol*. Pour Maranon et Collazo [65], on peut ainsi résumer leur effet :

1° Dans l'insuffisance surrénale (maladie d'Addison), le taux du cholestérol est plus bas que chez les sujets normaux et que dans presque toutes les autres maladies graves.

2° Dans l'hyperactivité surrénale (type maladie d'Apert), il y a une franche tendance à l'hypercholestérolémie.

3° L'injection d'hormone corticale chez l'homme sain ou malade et chez les animaux de laboratoire provoque une augmentation de la cholestérolémie.

4° Cette hypercholestérolémie est en partie compensée par une augmentation de la sécrétion biliaire du cholestérol.

Ces résultats sont à l'heure actuelle acceptés par tous, en particulier la diminution du cholestérol sérique est habituellement observée au cours de la maladie d'Addison et son apréciation au cours des états de petite insuffisance est d'un grand intérêt.

Inversement, il semble bien que l'augmentation de la cholestérolémie doive faire soupçonner l'hypersécrétion corticosurrénale. Sans doute, le cholestérol est en rapports étroits avec de nombreuses fonctions, il suffit de penser au rôle que joue le foie pour s'en convaincre. Néanmoins, ces modifications doivent attirer l'attention du côté des surrénales et, en fin de compte, le contexte clinique et biologique oriente et fixe la décision.

Les rapports de la sécrétion surrénale et de la *glycémie* ont été particulièrement étudiés. Il est encore difficile de

juger de l'importance qu'il faut leur attribuer dans le diagnostic de légers dérèglements. On ne négligera pas, cependant, de faire le dosage du glucose qui peut donner des résultats intéressants (Leloir [58]), et surtout la réaction glycémique à l'adrénaline (Creyx, Hirsch et Ringenbach [17]).

Les dosages du chlore sanguin, du cholestérol, de la glycémie apportent une aide indiscutable pour l'évaluation du fonctionnement surrénal. Malheureusement, l'interprétation des résultats est souvent délicate et leur spécificité doit être chaque fois étroitement discutée. D'ailleurs, si les auteurs sont d'accord sur les résultats observés au cours de l'hyposurrénalisme, il n'en est pas de même pour ceux observés dans les cas d'hypersurrénalisme, que la clinique limite d'ailleurs encore assez mal. Un grand pas serait fait si le médecin pouvait disposer d'une épreuve lui permettant d'apprécier directement le fonctionnement de la glande et le taux de l'hormone en circulation dans l'organisme. Des travaux récents laissent espérer que ce résultat sera bientôt atteint.

Ainsi Giroud et ses collaborateurs, utilisant le test de semi-contraction des chromatophores de l'écaille du Cyprin, dont ils ont étudié la spécificité de façon très précise [42], peuvent évaluer la teneur en hormone corticosurrénale des glandes surrénales [38, 39, 41] des tissus, et aussi son élimination urinaire [44]. Cette dernière étude est particulièrement intéressante puisque, d'après les auteurs, « on peut admettre que l'élimination urinaire de l'hormone corticale permet d'apprécier l'état physiologique du cortex ». Ainsi Giroud a pu établir un taux d'élimination urinaire de l'hormone sensiblement constant et dont la valeur serait : chez l'homme sain, de 40 unités; chez la femme, un peu inférieure, 35 unités seulement.

Au cours de la maladie d'Addison, cette constante est très abaissée, de l'ordre de 15 unités environ; dans la

maladie de Cushing, au contraire, on trouve des chiffres très élevés, de l'ordre de 100 unités. Cette technique semble donc avoir un intérêt considérable, les auteurs espèrent d'ailleurs pouvoir sous peu l'appliquer à l'évaluation de la teneur en hormone du sang circulant.

Se fondant sur des principes tout différents, Raab a mis au point une technique chimique qui permet l'évaluation du fonctionnement global de la glande surrénale, médullaire et cortex, par dosage dans le sang de l'*adrénaline* d'une part, et du *complexe désoxycorticostérone-adrénaline* d'autre part (voir p. 48). Cette technique, à notre connaissance, n'a pas encore été utilisée par les cliniciens; elle semble cependant d'un intérêt de tout premier ordre, capable d'orienter le diagnostic, utile pour réaliser une surveillance étroite du traitement dans les troubles d'origine surrénale.

Ainsi, à l'heure actuelle, les cliniciens possèdent, grâce au laboratoire, toute une série d'épreuves permettant d'apprécier les dysfonctionnements surrénaux qui échappaient jusqu'ici à la clinique. Les découvertes récentes touchant la biochimie et la physiologie des surrénales ne peuvent manquer d'avoir des retentissements importants en clinique. Il semble certain que, bientôt, les chercheurs de laboratoire mettront à la disposition des praticiens des procédés plus commodes et plus précis d'évaluation du fonctionnement des surrénales; mais, dès maintenant, à côté des dosages des chlorures, du glucose, du cholestérol, déjà entrés dans la pratique courante, ils disposent de moyens d'exploration plus directs encore par le dosage de l'adrénaline et de l'hormone corticale elle-même.

Nous ne saurions trop insister sur l'intérêt de l'étude et des mesures, dès aujourd'hui possibles, du taux de l'excrétion urinaire de l'hormone corticale (Giroud) et de l'hormone surrénale dans le sang, d'après la technique de Raab.

CHAPITRE II

Syndromes surrénaux et tension artérielle

I. — Tension artérielle et maladie d'Addison

L'observation des insuffisances surrénales chroniques que réalise la maladie d'Addison a fourni des renseignements très importants à la physiologie. Elle met en évidence, en particulier, une corrélation manifeste entre les variations de la tension artérielle et la sécrétion d'hormone cortico-surrénale.

Ainsi l'hypotension artérielle est un symptôme frappant de la maladie d'Addison. Il est trop classique pour nous retenir longuement. Constant à la fin de la maladie, ce symptôme est au contraire inconstant au début et parfois même à la période d'état, où il ne se manifeste qu'au cours des poussées aiguës du processus qui détruit le tissu glandulaire (Urechia, Dragomir et Retezeanu [90]). Au moment de la mort, cette tension artérielle atteint souvent des chiffres extrêmement bas. Cet écroulement progressif de la pression sanguine est tout à fait analogue à ce que l'on observe expérimentalement au cours des surrénalectomies doubles réalisées en un ou deux temps.

Pendant longtemps, cette hypotention a été attribuée à l'insuffisance de la médullosurrénale, à la déficience de la sécrétion de l'adrénaline. Aussi a-t-on essayé de la corriger par l'administration de cette hormone, soit par voie perlinguale, soit par voie parentérale. En fait, ce traitement n'amène aucune amélioration de l'hypotension qui, au

contraire, réagit de façon manifeste aux extraits corticaux ou à la désoxycorticostérone de synthèse. Après une période de latence plus ou moins longue, de l'ordre de quinze jours à trois semaines, et à condition d'injecter des doses atteignant 10 mg. par jour, la tension artérielle remonte lentement et peut arriver à son niveau normal. Ainsi, par exemple, Bariéty, Hanaut, Léger, Bricaire et Gougerot [6], chez un malade dont la tension artérielle était imprenable au début, la voient remonter peu à peu à 10-6, 12-7 et atteindre 15-8,5 (voir IIe partie, p. 43). D'ailleurs, on a réalisé accidentellement en clinique de véritables hypertensions expérimentales par administration de doses trop élevées de désoxycorticostérone. Thorn et Firor [85], Rowntree montrent que chez l'addisonnien, l'usage continu pendant quatre à douze semaines de désoxycorticostérone à haute dose détermine une augmentation progressive de la tension systolique et diastolique allant jusqu'à une hypertension nette et caractérisée. De même dans un cas de maladie d'Addison, Mac Cullagh et Ryan [64] constatent que la pression, sous l'influence du traitement hormonal, passe de 10-6 à 21-11 en deux mois pour redescendre à 14-8 lors de l'interruption du traitement.

Thorn [87, 88, 86], dans des observations analogues, note les chiffres de 16-10 et 17-10, Cachera et Rouzaud [10] 18-10; mêmes chiffres dans l'observation de de Gennes [25]. Les hypertensions ainsi obtenues sont réversibles quand on diminue les doses thérapeutiques et montrent de façon indéniable la relation qui lie le niveau de la pression artérielle à la quantité d'hormone corticosurrénale contenue dans l'organisme : chaque fois qu'il y a une destruction suffisante des glandes surrénales, une hypotension se manifeste sur laquelle l'adrénaline est sans action. Au contraire, les extraits surrénaux peuvent la corriger, et si on augmente suffisamment les doses on crée une hypertension caractérisée mais réversible.

II. — Hypersurrénalisme et hypertension

C'est Vaquez, en 1904, qui le premier a soupçonné les rapports physio-pathologiques qui lient l'hypertension aux tumeurs des surrénales; après lui, nombre d'auteurs les ont signalés à leur tour. Mais c'est à la médullosurrénale que Vaquez rattache cette intervention, mettant en jeu la sécrétion de l'adrénaline. Plus tard, Josué décrit un syndrome surréno-vasculaire caractérisé par l'hyperplasie surrénale à prédominance tantôt corticale, tantôt médullaire, avec hypertrophie cardiaque et artériosclérose; il fait intervenir aussi l'adrénaline dans la pathogénie de ce syndrome. Puis, Donzelot et Géraudel, Vaquez publient un cas d'hypertension paroxystique à laquelle succéda une hypertension permanente. Après Vaquez et avec lui, Aubertin [3] et Ambard soutiennent la thèse de l'origine surrénale de l'hypertension; ils s'appuient sur l'existence d'une hyperplasie ou d'un adénome du cortex surrénal révélés à l'autopsie. Pour Darré et Vidal, cette lésion anatomique est un témoin de l'hyperfonctionnement surrénal.

Il faut arriver à Delcour, Langeron et Lohéac (1929), qui rapportent des cas d'hypertension avec corticosurrénalomes, pour voir naître l'idée d'un rapport possible entre le cortex surrénal et l'hypertension. Cette conception ne pouvait guère se développer, car jusqu'à une époque toute récente la physiologie du cortex surrénal est restée fort embrumée, alors que celle de la médullaire était plus avancée. La connaissance des effets vaso-tensifs de l'adrénaline, la possibilité de se procurer facilement l'hormone synthétique et d'étudier son action, fixaient l'attention des cliniciens et la détournaient d'une intervention possible du cortex surrénal. C'est la synthèse d'une des hormones corticales, la désoxycorticostérone, qui a ouvert brusquement de nouvelles possibilités d'expérimentation et de recherches. Cependant, nous allons le voir, l'étude des observations cliniques est déjà très explicite.

On trouve dans la littérature un grand nombre d'observations de tumeurs surrénales. Classiquement, on établit une distinction nette entre les tumeurs de la médullo-surrénale et les tumeurs de la corticosurrénale, compte tenu bien entendu de l'existence de formes mixtes. Ces tumeurs sont de deux types histologiques : les unes simples adénomes, histologiquement bénins; les autres cancers malins, très métastatiques. La clinique apprend que le paragangliome bénin, c'est-à-dire l'adénome du tissu chromaffine surrénal (médullaire surrénale) se manifeste par un syndrome très spécial, bien défini : l'hypertension paroxystique. Les autres tumeurs, et particulièrement celles du cortex surrénal, se manifestent de façons plus diverses et souvent moins bien individualisées, cancers et adénomes pouvant d'ailleurs donner naissance aux mêmes syndromes cliniques.

Rimbaud [78], en 1939, propose une classification des tumeurs corticosurrénales qu'il groupe en quatre types cliniques :

1° Les tumeurs du cortex surrénal muettes .

Ces tumeurs peuvent demeurer latentes toute la vie du malade et demeurer des trouvailles d'autopsie, ainsi que le témoigne par exemple une observation de Guibert et Ravoire. Parfois, au contraire, lorsqu'elles sont de nature maligne, après une longue période de latence, elles se dévoilent brutalement par l'éclosion de métastases multiples.

2° Les tumeurs corticosurrénales avec hypotension artérielle.

Relativement peu fréquentes, il s'agit de tumeurs malignes (Lohéac [63]) se manifestant par une symptomatologie rappelant en tous points celle de la maladie d'Addison. Seules l'évolution et l'autopsie permettent le diagnostic différentiel avec la tuberculose des surrénales. C'est le cas notamment des observations de Puech, Rimbaud et Dufoix [72], de Rimbaud [77], et aussi de celles de Breton et

Looten, de Gaillard et Cavadias et de R. Puig [73].

3° Les tumeurs corticosurrénales avec hypertension paroxystique.

Ce syndrome très spécial semble dû, dans la grande majorité des cas, à un adénome de la médullosurrénale; cependant, il existe des observations rares, mais troublantes, d'adénomes bilatéraux du cortex se manifestant par de véritables crises d'hypertension paroxystique. C'est le cas des deux observations de Plazy et Germain [70], de Rimbaud et Delmas [79].

L'observation de Hermann, Galy et Lecuire [48] (1943) est particulièrement intéressante, car elle est complétée par un dosage biologique de la substance hypertensive. Il s'agit d'une observation d'hypertension paroxystique, suivie d'intervention et de guérison. L'examen de la pièce opératoire montre « qu'il s'agit d'une tumeur à structure endocrinienne, mais les réactions chromaffines ne peuvent être mises en évidence. Il semble bien pourtant s'agir d'un surrénalome..... L'aspect des parois tumorales ne rappelait en rien, à la coupe, celui si caractéristique de la médullosurrénale. » La détection et le dosage biologique de l'adrénaline montrent que cette hormone existe en abondance dans la tumeur. Les auteurs se montrent très frappés de cette discordance et on a l'impression que c'est ce qui les empêche de parler explicitement de corticosurrénalome. Nous verrons qu'à l'aide de l'explication physio-pathologique que nous donnerons de l'action hypertensive du cortex surrénal, cette discordance n'est qu'apparente.

4° Tumeurs corticosurrénales avec hypertension.

Nous avons vu que la coexistence de tumeurs corticosurrénales et de l'hypertension a été depuis longtemps constatée. Vaquez, Donzelot et Géraudel, Volhard, Oppenheim et Kishelberg, Lohéac avaient décrit des tumeurs de la corticale s'accompagnant d'hypertension artérielle. Dans un cas de Volhard en particulier, l'ablation de la tumeur

a entraîné la disparition de l'hypertension. Aussi de nombreux auteurs, dont Leriche en France, ont-ils été amenés à enlever une surrénale, en dehors de toute suspicion de tumeur. Desmarest, Monnier-Vinard [26] ont suivi, en 1934, une hypertendue qu'ils avaient surrénalectomisée. Plus récemment, Lian, Welti et Gaquière ont fourni une statistique de dix-sept observations d'hypertendus ayant subi une splanchnicectomie. Sicard et Gautier en ont rapporté un cas.

Silvain Blondin a fait des surrénalectomies à huit hypertendus présentant des troubles fonctionnels graves. Il y eut presque toujours, après une période de latence plus ou moins longue, retour à une tension élevée, mais l'amélioration des symptômes fonctionnels fut constante.

Duvoir, Blondin, Pautrat et Desclaux [32] ont donné, en 1944, l'observation d'une hypertendue traitée par ablation d'une surrénale qui présentait un adénome cortico-surrénal. La tension est remontée secondairement, mais les troubles fonctionnels se sont trouvés nettement améliorés.

Nicaud et Deschamps, en 1943 [69], ont publié l'observation d'une hypertension survenue chez un homme de trente-cinq ans. La tension artérielle était à 22 - 11 lorsque le malade fit une hémiplégie droite. Ce malade resta hypertendu pendant sept ans, puis s'installa insidieusement un syndrome d'Addison par tuberculose caséeuse qui finit par emporter le malade. Les auteurs, au cours de l'installation de cette insuffisance surrénale, virent baisser peu à peu la tension artérielle qui devint normale, puis continua à baisser jusqu'à 9 - 7. Ces auteurs ont donc vu, en quelque sorte, un hypertendu guéri de son hypertension par la destruction massive de ses deux surrénales.

Au cours des interventions chirurgicales, on s'est donc trouvé en présence d'adénomes cortico-surrénaux ou d'une glande saine, mais nettement hyperplasiée.

Ces observations ne sont pas cependant absolument démonstratives; en effet, il s'agit d'interventions chirurgi-

cales et non de nécropsies, de sorte que le point essentiel : savoir si les lésions surrénales uni ou bilatérales sont primitives ou secondaires à une lésion hypophysaire, n'est pas explicité.

On ne trouve pas, à notre connaissance, dans la littérature, d'observations prouvant l'existence d'une hypertension et d'un adénome corticosurrénal isolés; le plus souvent, on constate des lésions hypophysaires associées.

L'autopsie a permis la vérification de la présence d'une tumeur corticosurrénale dans des cas d'hypertension solitaire chez des sujets jeunes, c'est le cas de Langeron et Delcour; plus récemment, Dumas et Bernay [31] ont rapporté le cas d'un malade porteur d'un volumineux épithélioma du cortex surrénal (2,300 kg.) et chez lequel existait une hypertension permanente modérée. L'autopsie, outre l'existence de nombreuses métastases, révéla l'intégrité des reins et du système cardiovasculaire.

A côté des syndromes d'hypertension solitaire liés à la présence d'une tumeur corticosurrénale ou d'une hyperplasie corticosurrénale, l'hypertension artérielle se trouve être encore le symptôme majeur de syndromes liés à une tumeur du cortex surrénal. C'est le cas de la maladie d'Apert ou virilisme surrénal (*).

L'hypertension artérielle est encore un des symptômes majeurs de la maladie de Cushing. C'est un signe presque constant, Raab [74] l'a rencontré vingt-quatre fois sur vingt-six cas.

On sait que le syndrome de Cushing a sa base anatomopathologique dans l'existence d'une tumeur des cellules basophiles de l'hypophyse, mais, à l'autopsie, on trouve

(*) On sait que les syndromes de pseudo-hermaphrodisme, de puberté précoce, de virilisme d'Apert sont rattachés à une tumeur du cortex surrénal, et l'hypertension artérielle est un des signes essentiels de ces affections. Ainsi Pourquié [71] écrit-il : « Dans le virilisme surrénal, l'hypertension artérielle permanente est de règle chez ces malades : hypertension atteignant d'ordinaire 18 à 20 comme maxima, pouvant s'accentuer à la longue pour aboutir à la néphrite chronique » (p. 19).

la présence constante d'un adénome corticosurrénal (*) (Seligsohn [82], Jores [50]).

La maladie d'Apert et la maladie de Cushing se ressemblent d'ailleurs beaucoup et il est souvent fort difficile d'établir une séparation bien nette entre elles. Voici comment s'expriment à ce sujet Clément et Mme Hartmann [12] :

« Les syndromes décrits par Apert, en 1910, sous le nom d' « hirsutime », par Gallais, en 1912, sous celui de « syndrome génitosurrénal » et par Cushing, en 1932, sous celui de « basophilie hypophysaire » sont cliniquement très voisins. Entre eux, il y a plus d'analogies que de différences. Aucun symptôme n'appartient en propre à l'un d'entre eux, les nuances cliniques ne permettent pas d'affirmer l'origine surrénale ou hypophysaire. Pratiquement, il faut dans tous les cas d' « obésité hypertrichosique et ostéoporotique » chercher systématiquement une tumeur ou un adénome surrénal, hypophysaire ou ovarien. Ceux-ci sont surtout mis en évidence par les signes d'accompagnement ou de localisation de la radiographie..... Les constatations disparates faites à l'opération ou à l'autopsie peuvent se concilier par un élément commun : la mise en circulation en quantité exagérée de substances androgènes. Celles-ci proviennent le plus souvent de l'écorce surrénale néoplasique ou adénomateuse, ou en hyperactivité secondaire à un adénome ou une tumeur hypophysaire par stimulation hormonale ou neuroendocrinienne. »

Il semble très vraisemblable qu'un certain nombre des symptômes de la maladie de Cushing, et tout particulièrement l'hypertension, sont dus à l'hyperfonctionnement surrénal. En effet, la lésion initiale est constituée par un adénome des cellules basophiles de l'hypophyse. Or, ce sont ces cellules qui sécrètent les gonadostimulines, la corticostimuline, l'hormone mélanophorodilatatrice et, probable-

(*) Lorsque le symptôme hypertension est absent (tension artérielle normale), les lésions surrénales que l'on observe sont de type dégénératif, tout à fait différentes de l'hyperplasie ou de l'adénome. Exemple : observation de Metzger [68].

ment les hormones réglant le métabolisme des graisses. L'existence de l'hormone corticotrope semble à l'heure actuelle très vraisemblable, bien qu'elle ne soit pas encore démontrée de façon indiscutable. Dans la maladie de Cushing, elle conditionnerait l'hypertrophie de la corticosurrénale. C'est à cette hypertrophie que seraient dus : hypertricose, vergetures, élévation de la tension artérielle, ascite, œdèmes, élévation du taux du cholestérol. Voici comment s'exprime, à ce sujet, SELIGSOHN [82] :

« Nous savons que dans les cas d'hypertrophie ou d'adénome du cortex surrénal, on observe chez les femmes une *hypertrichose* localisée sur la face, au tronc et aux extrémités (hirsutisme ou interrénalisme) et c'est ainsi qu'on explique l'hypertrichose au cours du syndrome de Cushing. D'autre part, des recherches expérimentales ont montré que les extraits du cortex surrénal, injectés pendant un temps suffisant à des animaux de laboratoire, déterminent une *élévation du taux du cholestérol* dans l'organisme.

« De même, on a réussi à reproduire *les vergetures* dans la peau par des injections d'extraits de corticosurrénale. Nous savons d'ailleurs que les extraits de corticosurrénale ont une action catalytique et stimulante sur l'adrénaline et provoquent une *élévation* de la tension artérielle. L'origine de l'*ascite* et des *œdèmes* observés au cours du syndrome de Cushing, même chez des individus ayant un cœur normal, n'était pas bien expliquée jusqu'à présent. Je pense que leur cause relève également de l'hyperactivité de la corticosurrénale et de l'hypersécrétion de la cortine, qui déterminent la rétention des ions de sodium et de l'eau dans le corps. Ainsi, par l'action des hormones de la corticosurrénale, on explique l'hypertrichose, l'hypercholestérinémie, les vergetures de la peau, l'hypertension artérielle et les œdèmes. »

III. — L'HYPOTENSION DE LA MALADIE DE SIMMONDS

C'est à côté de la maladie de Cushing qu'il faut placer la maladie de Simmonds dont le syndrome est exactement

opposé. Au lieu d'un adénome sécrétant de l'hypophyse, il s'agit ici d'un arrêt total du fonctionnement hypophysaire. L'hypotension artérielle est un symptôme de premier plan. L'autopsie révèle toujours une atrophie, une aplasie, une sclérose du cortex surrénal. Le mécanisme pathogénique de ce symptôme peut être calqué sur celui de l'hypertension dans la maladie de Cushing.

Citons encore Seligsohn [82] :

« ..... des recherches cliniques, basées sur la comparaison des symptômes et du métabolisme des malades atteints d'hypertension essentielle, et des malades atteints de cachexie hypophysaire de Simmonds, ont abouti à la conclusion que ces deux maladies s'opposent diamétralement, comme par exemple le myxœdème à la maladie de Basedow, et le nanisme hypophysaire au gigantisme. On a donc conclu que s'il s'agit, dans la *maladie de Simmonds,* d'une *destruction* ou d'une *hypoactivité du lobe antérieur de l'hypophyse,* dans l'*hypertension essentielle,* par contre, nous avons affaire à une *hyperactivité du lobe antérieur.* »

IV. — L'hypophyse et la régulation de la tension artérielle

Un certain nombre d'auteurs n'admettent pas cette pathogénie de l'hypertension et de l'hypotension. On sait qu'en 1895, Oliver et Shafer montrèrent que l'injection dans les veines d'un chien d'une macération d'hypophyse dans l'eau salée provoque une forte et durable hypertension due à une vaso-constriction ressemblant à celle que provoque l'extrait médullosurrénal. Ce fait fut vérifié et analysé en détail par Howell (1898), Schafer et Vincent (1899). Cette propriété est l'apanage du lobe postérieur et de son extrait dénommé pituitrine (*). On n'a pas tardé à se demander si cette pituitrine n'intervenait pas dans la

(*) Pituitrine ou pitressine ou vaso-pressine, ou hypophamine β.

régulation de la tension artérielle et si certaines hypertensions ne pouvaient lui être attribuées. C'est ainsi que Seligsohn [82] lui-même admet qu'à côté des hypertensions dues à un hyperfonctionnement surrénal existent des hypertensions d'origine hypophysaire. Bergfeld et Meessen [7] (1937), Anselmino et Hoffmann [2] (1931-1936), Van Bogaert [91] (1936), Maranon et Domenech [66], Merle, Petit et Prelle [67], pour ne citer que quelques auteurs, sont en faveur de cette façon de voir. Ces derniers auteurs attribuent même à une action directe de l'hypophyse l'hypertension de la maladie de Cushing; voici ce qu'ils invoquent pour appuyer leur thèse :

« La pauvreté des documents cliniques s'oppose à la richesse des documents physiologiques. Les observations dans lesquelles une hypertension artérielle a pu être attribuée à une lésion hypophysaire sont très rares. Elles existent cependant. Cushing, cherchant à isoler un syndrome hypophysaire qu'il attribue à un hyperfonctionnement des cellules basophiles (basophilisme hypophysaire) a pu rassembler douze observations de sujets jeunes atteints d'hypertension artérielle précoce, non consécutive à une néphrite, associée à un syndrome endocrinien dont les éléments les plus constants étaient, outre l'hypertension artérielle, l'adiposité, d'importantes dystrophies génitales, l'aménorrhée chez les femmes, l'hypertrichose, des cyphoses rachidiennes; dans les autopsies pratiquées, il a été trouvé presque toujours des lésions hypophysaires importantes. Cushing a d'abord expliqué, dans ces cas, l'hypertension par une hyperactivité surrénale déclenchée par l'hyperbasophilisme.....

« ..... Tout récemment, Drouet (de Nancy) a rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris deux observations d'hypertension artérielle où cet auteur tend à rattacher le syndrome hypertensif à un hyperfonctionnement de la post-hypophyse en se basant sur la recherche de l'hormone mélanophorotrope dans les urines, et sur l'existence d'un rétrécissement du champ visuel paraissant en rapport avec une hypertrophie hypophysaire. L'hypertension a d'ailleurs été améliorée par l'irradiation de l'hypophyse. »

Loeper, Ledoux-Lebard, Breton [62], étudiant l'hypotension au cours de la cachexie hypophysaire, remarquent qu'il s'agit d'une véritable leiasthénie, une flaccidité de l'artère par insuffisance de sa fibre lisse, et voient là un élément caractéristique de l'insuffisance hypophysaire dû à la suppression de l'action directe du lobe postérieur de l'hypophyse sur les fibres lisses.

A la vérité, la plupart des physiologistes ne croient pas à l'existence d'une hormone du lobe postérieur possédant cette action hypertensive. Il s'agirait d'un produit de désintégration des tissus. Aussi Hermann [49] écrit-il :

« Ni la vasopressine, ni l'ocytocine ne peuvent être considérées comme des hormones, faute de preuves certaines. Il est fréquemment admis *de plano* que la première existe dans le sang pour y exercer ses effets vaso et capillaro-moteurs, en réalité il n'y a pas de démonstration d'une telle présence. » (p. 91.)

D'ailleurs, des phénomènes comme la leiasthénie artérielle dont parlent Loeper, Ledoux-Lebar et Breton peuvent aussi bien être rattachés à l'aplasie de la corticosurrénale entraînant une asthénie des fibres lisses comme elle entraîne une asthénie des fibres striées, plutôt qu'à l'action de l'hypothétique pituitrine.

Nous écartons donc l'hypothèse de l'intervention directe de l'hypophyse. Cette glande cependant joue un rôle certain et essentiel dans la pathogénie de l'hypertension par la sécrétion de la corticostimuline, mais ce serait en définitive l'hormone du cortex surrrénal qui conditionnerait l'action tensionnelle.

***

Résumons-nous maintenant rapidement. L'observation clinique montre que si l'hypotension artérielle s'accompagne toujours d'une destruction du cortex surrénal, notamment dans le cas de la maladie d'Addison ou de la maladie de Simmonds, inversement le symptôme hyper-

tension coexiste toujours avec un hyperfonctionnement du cortex surrénal : c'est le cas de la maladie d'Apert et de la maladie de Cushing. Cette conception est encore confirmée par les interventions sur les surrénales pour hypertension. Enfin, l'hypotension peut être efficacement combattue par les injections de désoxycorticostérone ou les implantations d'hormone, à condition toutefois d'atteindre une dose suffisante et de poursuivre assez longtemps le traitement. Lorsque ces doses thérapeutiques sont trop élevées, on peut créer artificiellement chez l'homme une hypertension caractérisée.

La séparation de ces deux éléments nous semble impossible et l'intervention du cortex surrénal dans la régulation de la tension artérielle nous paraît évidente.

CHAPITRE III

Hypertension expérimentale et cortex surrénal

Expérimentalement, le problème de l'effet vaso-pressif des produits de sécrétion du cortex surrénal n'est encore qu'ébauché. Les travaux récents des physiologistes, essentiellement des physiologistes américains, portent sur l'intervention du rein dans la régulation de la tension artérielle et tendent à prouver que le rein sécrète une hormone vaso-pressive. Nous laisserons volontairement de côté dans notre étude tout cet aspect de la pathogénie de l'hypertension, encore qu'il semble dès maintenant probable que l'effet de ces hormones rénales douées de pouvoir vaso-presseur ne peut se manifester que par l'intermédiaire de la sécrétion corticosurrénale, de la désoxycorticostérone en particulier.

Nous insisterons ici sur les conceptions pathogéniques actuelles auxquelles ont été amenés les physiologistes qui étudient l'hypertension expérimentale par section des nerfs de Hering et des nerfs de Cyon chez l'animal.

On sait que la section de ces nerfs frénateurs fait apparaître chez l'animal une hypertension permanente qui se stabilise en général aux alentours de 22 centimètres de mercure. Or, en 1929, Goormagtich et Elaut [46] notent que chez certains chiens hypertendus, on observe une hypertrophie considérable du cortex surrénal. Leriche a pensé qu'il pouvait y avoir dans la neurotomie sinu-carotidienne une méthode de revitalisation surrénalienne pour les insuffisants surrénaux, en dehors des lésions

massives de destruction du parenchyme glandulaire. Des nombreux essais qui ont été effectués chez l'homme (Leriche [60], Léger et Mollard [57]), il résulte qu'il existe une interaction entre le sinus carotidien et la cortico-surrénale. « *L'énervation sinucarotidienne paraît douée du même pouvoir thérapeutique que l'administration de la cortine.* » (Léger et Mollard [57].)

Inversement, on a montré que l'hypertension par section des nerfs dépresseurs ne se manifestait pas chez des animaux surrénalectomisés. Leriche, Fontaine et Froehlich [61] ont montré que cette hypertension chronique expérimentale n'est guère influencée par une surrénalectomie unilatérale, mais l'ablation de la moitié de la surrénale restante entraîne une forte hypotension immédiate mais de durée variable.

Cette relation physiologique entre les zones baro-sensibles et le cortex surrénal apparaît d'un mécanisme fort obscur. Cependant, des observations du type de celles de Van Bogaert et Van Baarle [92] semblent éclairer un peu ce mécanisme. Ils ont noté que chez les chiens hypertendus par section des nerfs frénateurs, il existe une réaction hypophysaire manifeste. Pour eux, ce serait l'excitation végétative centrale continue et intense, obtenue par section des nerfs de Hering et de Cyon, qui déterminerait une excitation des centres hypothalamiques et une hypersécrétion hypophysaire au même titre, quoique moins intense que la faradisation.

Quand on connaît les relations intimes qui existent entre l'hypophyse et le cortex surrénal, on peut concevoir que l'hyperplasie surrénale est peut-être la conséquence de l'hypersécrétion hypophysaire. Sans doute, toutes ces données sont encore imprécises et beaucoup d'hypothèses sont permises; néanmoins, il est curieux de constater que l'examen des résultats expérimentaux nous amène à des conclusions identiques à celles auxquelles nous sommes amenée par la clinique.

CHAPITRE IV

Existe-t-il un syndrome d'hypertension solitaire lié à l'hypersurrénalisme ?

Les syndromes d'hypersurrénalisme classiques sont représentés par le pseudo-hermaphrodisme surrénal, la puberté précoce, le virilisme surrénal. Sans doute, l'hypertension artérielle constitue-t-elle un des éléments importants du diagnostic de ces syndromes, mais jusqu'à présent, en clinique, on n'a pu définir les rapports qui peuvent exister entre le syndrome hypertension pure, isolée, solitaire, et une hyperplasie fonctionnelle du cortex surrénal.

Les arguments en faveur de cette conception sont cependant abondants. Dans la maladie d'Apert ou la maladie de Cushing, l'hyperpilosité, les vergetures, à côté de l'hypertension, sont expliquées par l'excès de sécrétion dans le sang des hormones surrénales. Il est certain que le cortex surrénal sécrète des substances somatotropes régissant les caractères sexuels secondaires. La question est de savoir si l'effet somatique sexuel est lié à l'existence d'une hormone nettement définie, ne possédant en particulier aucun pouvoir hypertensif, ou si cette hormone possède à la fois l'effet hypertensif et l'effet somatique sexuel.

Si ces deux actions sont sous la dépendance de deux hormones distinctes, il est évidemment facile de concevoir qu'à côté des syndromes d'hypercorticosurrénalisme total (type syndrome d'Apert) dans lesquels l'hypersécrétion

intéresse les deux hormones, il peut exister des syndromes dus à l'hypersécrétion de la seule hormone hypertensive, réalisant le type de la maladie hypertensive solitaire.

Seuls les physiologistes peuvent donner une réponse définitive à cette question. Mais l'étude des résultats des recherches expérimentales ne permet pas, dans l'état actuel de nos connaissances, de décider. Un fait est certain, c'est que le cortex surrénal sécrète non pas une, mais de multiples hormones de constitution chimique voisine, douées de propriétés physiologiques fort distinctes; ainsi, par exemple, il sécrète, à côté de la désoxycorticostérone, de la progestérone et de multiples autres substances de constitution chimique plus ou moins bien connue. L'expérimentation n'a pu utiliser jusqu'ici que la désoxycorticostérone, seule hormone que l'industrie synthétise aujourd'hui, et cette hormone ne possède aucune action somatique sexuelle. Il est impossible de soutenir qu'il n'existe pas une substance possédant cette action somatotrope. En somme, il semble bien probable que l'effet somatique sexuel est dû à une hormone distincte de celle qui possède l'action sur la tension artérielle, il semble normal d'admettre que cette dernière soit représentée par la désoxycorticostérone puisque, au cours de certains états morbides réalisant de véritables épreuves expérimentales, à condition de prolonger assez longtemps le traitement avec des doses suffisamment élevées, on voit apparaître une hypertension solitaire, réversible quand on espace ou diminue les doses injectées.

L'existence en clinique humaine d'un syndrome d'hypersurrénalisme se manifestant par une hypertension solitaire nous paraît très probable. Cependant, il semble bien prématuré de ramener toutes les hypertensions solitaires à une hyperplasie du cortex surrénal, dont le diagnostic est d'ailleurs malaisé. Néanmoins, la connaissance des résultats expérimentaux que nous offre la physiologie peut nous permettre d'isoler, dans la multitude des formes cliniques,

celles qui en toute vraisemblance peuvent être rapportées à cet hypersurrénalisme.

Nous avons montré au début de ce travail quels sont les éléments constituant le syndrome biologique de l'hypersurrénalisme : augmentation du chlore sanguin, augmentation du cholestérol, augmentation de l'ion sodium et diminution de l'ion potassium. Nous avons indiqué aussi qu'en clinique, il suffit de retenir les deux premiers éléments : augmentation des chlorures et du cholestérol, pour avoir des éléments importants en faveur de l'hypersurrénalisme.

On trouve dans la littérature un certain nombre d'observations d'hypertension solitaire dont la pathogénie peut s'éclairer à la faveur de ces données.

Ainsi, en 1941, Decourt, Guillaumin et Audry [23] publient trois cas d'hypertension solitaire dans lesquels ils n'ont pu déceler aucune insuffisance rénale, malgré le soin qu'ils ont mis à explorer la fonction d'excrétion par les mesures du taux de l'urée sanguine, de l'acide urique, de la diurèse, par la détermination de la constante d'Ambard et la recherche de l'albuminurie. Or, ils ont constaté chez ces malades l'existence d'une hyperchlorémie très nette sans modification de la réserve alcaline. Ils insistent sur le fait que l'on a attribué trop longtemps au rein un rôle exclusif dans la rétention des chlorures, et qu'il existe certainement des hyperchlorémies extrarénales. Ils n'hésitent pas à faire intervenir l'hyperépinéphrie dans la physiopathologie de cette rétention chlorurée et de cette forme particulière d'hypertension. Nous aurions aimé connaître le taux du cholestérol de ces malades, très fréquemment augmenté chez les hypertendus solitaires (voir à ce sujet Donzelot et Kisthinios [30], p. 79).

Enfin, Giroud, Desclaux et Martinet [37], en 1941, ont présenté quatorze observations d'hypertension essentielle permanente qui montrent une augmentation très nette de l'élimination de l'hormone corticosurrénale qu'ils ont pu

doser grâce au test de semi-contraction des cellules pigmentaires de l'écaille du Cyprin. Ceci traduit de façon particulièrement manifeste une augmentation de la fonction corticale. Pour ces auteurs, le mécanisme probable serait une stimulation corticale d'origine hypophysaire.

L'hormone corticotrope d'origine hypophysaire a pu d'ailleurs être dosée dans le sang et les urines; certains auteurs ont pratiqué ce dosage dans les cas d'hypertension : Jores [50] a mis en évidence une augmentation de l'hormone corticotrope; Westphal et Sievert [94] ont obtenu des résultats comparables. Notons que Seligsohn [82] a montré que l'hormone corticotrope injectée à l'animal ne possède aucune action vaso-pressive directe sur la tension artérielle.

Toutes ces observations semblent bien rentrer dans le cadre de la maladie hypertensive permanente solitaire liée à l'hypercorticosurrénalisme. Sans doute, aucune d'elles n'apporte l'ensemble de faits nécessaire pour entraîner définitivement la conviction. Mais il convient de mettre l'accent sur l'existence probable d'un tel syndrome pour que les cliniciens cherchent à l'individualiser par la réunion des données biologiques indispensables : dosage des chlorures et du cholestérol sanguins, recherche du taux d'élimination urinaire de l'hormone corticosurrénale et dosage de cette hormone dans le sang.

Le problème clinique ne serait d'ailleurs pas entièrement résolu lorsqu'un tel diagnostic aurait été établi; il faudrait alors s'attacher à différencier une hypersécrétion surrénale primitive d'un hyperfonctionnement surrénal secondaire à une lésion hypophysaire, se manifestant par une sécrétion anormale d'hormone corticotrope. Nous reviendrons sur ce sujet au cours du chapitre suivant.

CHAPITRE V

Position nosologique de l'hypertension solitaire d'origine corticosurrénale dans le grand cadre des hypertensions.

Pour comprendre la valeur clinique de ce syndrome d'hypercorticosurrénalisme que constitue parfois l'hypertension solitaire, pour en apprécier la signification physiologique et pathologique, il est nécessaire de le situer exactement dans le vaste chapitre de l'étiologie des hypertensions.

Le niveau de la tension artérielle est sous la dépendance de deux facteurs : un facteur périphérique et un facteur central.

Le facteur périphérique est représenté par le milieu humoral, le milieu intérieur qui possède une action directe sur les cellules de l'organisme en modifiant leur réceptivité à l'influx du système nerveux végétatif.

Le facteur central est représenté par le système nerveux végétatif. Le tonus du système nerveux végétatif dépend lui-même en partie de la composition du milieu humoral. On conçoit donc le rôle que les hormones jouent dans un tel mécanisme : elles constituent certainement des éléments essentiels dans la composition du milieu humoral; elles participent donc à la régulation de la tension artérielle, à la fois par une action directe, périphérique, et par une action centrale en modifiant le tonus du système nerveux végétatif.

Il devient évident que tout facteur capable d'amener une modification de la composition chimique du sang, ou du tonus neuro-végétatif, amène un bouleversement de tout l'équilibre. Le nouvel équilibre qui se crée peut alors se manifester soit par un niveau plus élevé de la tension artérielle (c'est l'hypertension), soit par un niveau moins élevé (c'est l'hypotension).

Voici comment s'expriment Merle, Petit et Prelle [67] à ce sujet :

« Le mécanisme régulateur de la pression artérielle paraît bien, en effet, étroitement lié à une synergie de l'appareil neuro-végétatif et du système endocrinien, mais nous ne pouvons guère qu'entrevoir la complexité de ce mécanisme régulateur, bien que, en ce qui concerne l'appareil neuro-végétatif, nos connaissances physiologiques récentes sur le nerf de Cyon et le nerf carotidien de Hering aient déjà soulevé un coin important du voile.

« Il paraît bien probable que ce complexe régulateur peut entrer en dysfonction par bien des mécanismes différents, et que le trouble fonctionnel ou la lésion d'un seul de ces éléments constitutifs peut suffire pour dérégler tout le système. Et si le mécanisme déréglé est toujours le même, les causes possibles de ce dérèglement peuvent être très nombreuses. *C'est dire que les variétés pathogéniques de l'hypertension artérielle sont vraisemblablement beaucoup plus nombreuses que nous ne pouvons le soupçonner actuellement.* Il est bien certain aussi que l'apparition d'un syndrome hypertensif n'est pas toujours le signe d'un trouble pathologique du mécanisme régulateur, mais peut être aussi l'indice d'un fonctionnement harmonieux en vue de parer à un danger que nous ignorons souvent.....

« ..... Tel nous paraît être le cas pour les hypertensions à respecter de certains vieillards parfaitement valides, dont la signification de réaction de défense est évidente. »

Nous n'insisterons pas sur le rôle que peuvent jouer les substances de dégradation de l'organisme dans la genèse de l'hypertension. C'est une notion familière pour le clini-

cien : l'hypertension de certaines néphrites est incontestablement liée à la rétention de métabolites toxiques; n'est-ce pas pour lutter contre cette imprégnation par les produits de dégradation, qu'ils imposent un régime souvent sévère à leurs malades, leur défendant le tabac, l'alcool, le café, les épices, les viandes, etc. ?

Remarquons aussi qu'il existe dans la littérature de très belles observations d'hypertension solitaire en relation avec des déséquilibres endocriniens où les surrénales ne semblent pas intervenir. Ainsi, Corteel [15, 16] met en évidence l'action hypotensive de la progestérone dans tous les cas d'hypertensions solitaires variables de la ménopause, action constamment efficace dans les cas purs. Franschini [33] insiste aussi sur la relation qui existe entre l'hypertension artérielle et les dysfonctionnements endocriniens du type sexuel, et montre que l'hormonosérothérapie testiculaire peut donner de bons résultats thérapeutiques.

Où faut-il placer, au milieu de toutes ces étiologies possibles de l'hypertension, l'hypercorticosurrénalisme ? Est-elle comparable à celle due à l'insuffisance ovarienne, ou à une irritation directe du système nerveux ? Nous ne le croyons pas; nous avons montré que, dans un grand nombre de cas d'hypertension d'origines différentes — hypophysaire par exemple dans la maladie de Cushing, nerveuse dans l'hypertension expérimentale par section des nerfs frénateurs —, on trouve des signes d'hyperfonctionnement corticosurrénal. Nous croyons qu'il faut voir là la preuve que la plupart, sinon la totalité, des causes de déséquilibre tensionnel aboutissent finalement au cortex surrénal, entraînant son hyperfonctionnement ou sa mise en repos, son hyperplasie ou sa dégénérescence.

En dernier lieu et toujours, on trouverait l'hyperplasie corticale comme cause immédiate de l'hypertension, l'hypoplasie corticale comme cause immédiate de l'hypotension. Ce ne sont que les causes capables de déterminer ces

perturbations du fonctionnement corticosurrénal qui apparaissent comme très nombreuses.

Il est possible d'ailleurs, à la lueur des connaissances de la clinique et de la physiologie, de pénétrer plus avant dans le mécanisme de ce phénomène : l'observation et l'expérimentation montrent l'importance primordiale que semble jouer l'hypophyse dans la pathogénie de l'hypertension. Ainsi, beaucoup d'auteurs ont cru pouvoir faire intervenir une action directe de l'hypophyse. Nous avons rejeté ce point de vue (p. 27), mais il n'en reste pas moins vrai que les troubles de l'hypophyse constituent un élément important du problème.

Les découvertes les plus récentes de l'endocrinologie sont en faveur de la conception de l'hypophyse « *chef de file des glandes endocrines* ». C'est elle qui commande leur fonctionnement, mais inversement le fonctionnement des autres glandes endocrines retentit sur le fonctionnement hypophysaire.

La neurologie moderne, d'autre part, montre les relations étroites de l'hypophyse avec le système nerveux et surtout le système nerveux neuro-végétatif. Schématiquement, les centres neuro-végétatifs sont placés au contact immédiat du canal épendymaire, et cela sur toute la longueur de l'axe nerveux. La loi de subordination semble ici encore valable, chaque niveau de l'axe contrôlant le tonus des centres plus bas situés. Les centres végétatifs les plus élevés, et par conséquent tenant sous leur emprise le tonus de tous les autres centres végétatifs, se trouvent précisément situés dans les parois du troisième ventricule, dans cet hypothalamus dont tout le monde connaît les relations étroites avec l'hypophyse. Et nous voyons ainsi le cercle se fermer. Toute lésion d'un organe quelconque, toute lésion du système nerveux capables d'amener une excitation du système neuro-végétatif, toute excitation portant directement sur le système neuro-végétatif lui-même, toute perturbation du

fonctionnement endocrinien aboutissent à l'hypophyse. *L'hypophyse intervient à son tour sur le cortex surrénal, c'est cette glande en dernier ressort qui, par les variations de son fonctionnement, fait apparaître les modifications de la tension artérielle.*

Pour revenir à la clinique, au milieu des interprétations possibles d'un niveau plus ou moins élevé de la tension artérielle, il convient d'isoler un syndrome qui prend une importance doctrinale de premier ordre : celui de l'hypertension solitaire d'origine corticosurrénale. Rare sans doute, exceptionnel peut-être, il garde cependant un intérêt considérable; non seulement un intérêt théorique, mais un intérêt pratique pour le diagnostic et le traitement. En présence d'une hypertension dont le contexte clinique ne permet pas de donner une interprétation évidente, il faut éprouver systématiquement le fonctionnement de l'appareil neuro-végétatif, et surtout de toutes les glandes endocrines : pancréas, thyroïde, parathyroïdes et surtout des glandes génitales (dans ce dernier cas en particulier, quelques injections de progestérone ou de testostérone suffisent le plus souvent pour que tout rentre dans l'ordre). Si les données de la clinique, du laboratoire ne permettent pas de dépister un dysfonctionnement de ces organes, il faut rechercher des troubles hypophysaires et *si, en dernier lieu, on ne trouve rien, il faut penser à l'existence d'une lésion primitive de la surrénale.*

DEUXIÈME PARTIE

ESSAI DE PATHOGÉNIE

Essai d'interprétation de l'effet vaso-pressif de l'hormone corticosurrénale

Dans la première partie de ce travail, nous avons insisté sur la corrélation si étroite qui existe entre les modifications de la tension artérielle et la sécrétion de la glande cortico-surrénale, qu'un rapport de cause à effet semble bien vraisemblable. Est-il possible, dans l'état actuel de nos connaissances, de concevoir le mécanisme intime de cette relation ? L'interprétation d'un tel phénomène, même lorsqu'elle est purement hypothétique, est d'un grand intérêt. Non seulement par la satisfaction qu'elle apporte à l'esprit toujours curieux qui cherche sans cesse à comprendre ou du moins à concevoir, mais parce qu'une telle interprétation peut servir d'hypothèse de travail pour des recherches ultérieures.

A l'aide de données récentes, nous allons modestement proposer une explication, quitte à l'abandonner si l'expérience prouve le contraire.

Nous avons vu (p. 16) que l'usage prolongé de la désoxycorticostérone fait apparaître un état d'hypertension caractérisé. L'étude des conditions nécessaires pour qu'un tel état apparaisse, et des caractères de l'hypertension obtenue, est particulièrement instructive.

La première condition nécessaire à l'apparition de l'hypertension, c'est de donner des doses répétées. L'expérimentation montre que l'injection isolée d'hormone ne produit pas d'hypertension : « Au laboratoire, il nous est arrivé d'injecter, par la voie intraveineuse, à des chiens

de 5 à 10 kilogrammes, 5 à 10 mg. de désoxycorticostérone sans noter la moindre modification tensionnelle. » (Chiray, Maschas et Mollard [11], p. 223). Au contraire, en clinique, avec des injections journalières ou une implantation, on voit le niveau de la tension artérielle remonter.

La seconde condition nécessaire, c'est que la dose injectée soit suffisante : pour Lereboullet [59], l'effet vaso-presseur devient extrêmement net lorsque la dose atteint 10 milligrammes par jour chez l'homme, en injections intramusculaires; cependant, les doses trop élevées sont immédiatement mal tolérées; on a pu observer ainsi des œdèmes (de Gennes [25]), des signes de défaillance cardiaque (de Gennes [24, 25]), des crises d'œdème aigu du poumon (Donzelot [29]). Ces signes d'intolérance se produisent habituellement avant que l'hypertension ne se soit manifestée, et cèdent rapidement à la suppression du chlorure de sodium, à la réduction de la dose d'hormone injectée ou à la médication potassique (Lereboullet [59]). Il faut, en effet, remarquer que l'effet vaso-presseur est tardif et ne s'observe en général qu'après quatre à douze semaines de traitement.

On sait qu'un des effets immédiats de l'injection de l'hormone corticale est d'amener une rétention d'eau dans le sang et les tissus. Les auteurs qui ont vu s'établir ces hypertensions thérapeutiques se sont immédiatement demandés si elles ne pouvaient s'expliquer par cette augmentation de la masse sanguine. C'est l'opinion de Cachera et Rouzaud [10], Donzelot, Justin-Besançon [29], Cachera et Barbier [9], de Gennes [24, 25], qui voient dans l'augmentation du poids du sujet le moyen de suivre le changement de l'équilibre hydrique.

Le taux des chlorures sanguins s'élève parallèlement à la rétention d'eau. Pour Donzelot [29], il faut voir là le fait essentiel; ce n'est que lorsque le sel est ajouté au traitement que l'élévation de la tension artérielle se manifeste. Cependant, Cachera et Barbier [9] notent que sans adjonc-

tion de sel au régime, le volume du plasma monte rapidement à l'hématocrite. Donzelot [29] lui-même note d'ailleurs que la rétention de sel ne semble pas la cause de toutes les complications :

« Le sel avait été supprimé complètement depuis trois jours quand se produisirent les premiers symptômes d'insuffisance cardiaque : dyspnées, douleur précordiale, accélération du pouls. La pression artérielle avait atteint le même jour son chiffre le plus élevé : 14,5 - 9. La nuit suivante, une crise typique d'œdème aigu du poumon survint, avec apparition du rythme de galop. Malgré la réduction de la moitié de la dose quotidienne d'hormone synthétique, des râles d'œdème reparurent à plusieurs reprises aux deux bases pulmonaires et quelques jours plus tard, une nouvelle crise nocturne se produisit. »

Que faut-il conclure de ces données ? Il semble bien que la rétention de sel ne soit pas la cause de la rétention d'eau, cette rétention d'eau dans le sang est d'ailleurs insuffisante pour expliquer l'élévation de la tension artérielle. Cette dernière est, en effet, beaucoup plus tardive que la dilution du plasma. Elle n'apparaît que quatre à douze semaines après le début du traitement et, de plus, l'augmentation de la tension artérielle n'est pas toujours parallèle à l'augmentation de poids (Maranon [66], Lereboullet [59], Cachera et Barbier [9]). Dans une observation de Mac Cullagh et Ryan [64], une rétention massive d'eau traduite par de volumineux œdèmes ne s'accompagnera d'aucune hypertension. Ainsi, « le mécanisme par lequel la désoxycorticostérone relève la tension artérielle paraît obscur, indépendant de la restauration du volume sanguin. » (Cachera et Rouzaud [10]).

Seul de Gennes [25] observe que les courbes de poids et de tension artérielle sont, dans la plupart des cas, remarquablement parallèles.

Le problème est certainement plus complexe; la restauration manifeste du volume sanguin est insuffisante à

expliquer les troubles observés : défaillance cardiaque, œdèmes et élévation tardive de la tension artérielle.

Les recherches toutes récentes tendant à montrer que l'hormone corticosurrénale ne se trouve pas à l'état libre dans l'organisme, mais combinée à l'adrénaline, constituant en quelque sorte une véritable « *hormone surrénale totale* », jettent un jour nouveau sur ce problème de pathogénie et sur tous les problèmes cliniques que pose la corrélation entre la corticosurrénale et la régulation de la tension artérielle. Nous résumerons les travaux encore peu connus qui appuient cette conception.

C'est Abelous [1], en 1929, qui attire pour la première fois l'attention des chercheurs sur l'affinité de l'adrénaline pour « *certains lipoïdes* ». Il montre qu'il est possible de mettre en évidence des quantités importantes d'adrénaline dans le cortex surrénal. Cette adrénaline ne se trouve pas à l'état libre, mais sous forme d'un complexe adrénalinique qui possède la propriété de se dissoudre dans les solvants des graisses. Ce complexe est d'ailleurs facilement dissociable; en particulier l'agitation à l'air libre, en milieu alcalin, libère l'adrénaline de sa combinaison.

Les travaux de Konschegg [54, 55], en 1936, mettent particulièrement bien en évidence cette affinité de l'adrénaline pour certaines lipides; pour lui, la plus grande partie de l'adrénaline contenue dans les glandes surrénales est liée à quelque substance lipoïdique.

La quantité d'adrénaline dans les extraits surrénaux augmente lentement par désintégration de ce complexe. La vitesse de libération de l'adrénaline est proportionnelle au degré d'acidité du milieu ambiant. Par exemple, la même quantité d'adrénaline peut être libérée en huit jours par l'acide acétique à 2 p. 100 et en un seul jour par l'acide acétique à 10 p. 100.

D'autre part, si on mélange de l'adrénaline à des suspensions aqueuses de lipoïdes extraits des organes ou du

sérum sanguin, elle disparaît graduellement, de sorte qu'après deux semaines il n'y a plus d'adrénaline libre dosable par la méthode de Zanfrognini. Ce phénomène ne se produit pas en présence de quantités même minimes d'acides. Konschegg ne préjuge pas de la nature chimique de ces lipoïdes qui peuvent fixer l'adrénaline, mais il note cependant qu'il ne s'agit certainement pas du cholestérol. Ces résultats sont en accord avec ceux de Koehler et Eichelberger [53] qui trouvent dans le cortex surrénal des substances lipoïdiques qui semblent originellement ne pas contenir d'adrénaline et peuvent cependant en libérer par l'action des acides.

Kendall et ses collaborateurs [52] obtiennent des résultats identiques.

Ces travaux reçurent, en 1941, confirmation par les expériences de Raab [75] qui arrive à établir la nature des «lipoïdes» dont parlent les auteurs précédents. C'est en étudiant la spécificité de la technique de dosage chimique de l'adrénaline proposée par Shaw [83] que Raab est mis sur la voie de cette découverte. Pour lui, les « lipoïdes » dont parlent Abelous et Konschegg sont constitués par les hormones corticosurrénales et en particulier la désoxycorticostérone. Ainsi, l'adrénaline fixée à ces substances stéroliques constitue ce qu'il appelle des « *composés cortico-adrénaliniques* » (« adrenocortical compounds ») ou qu'il représente encore par les initales « A C ». Voici les faits sur lesquels il se fonde pour établir sa conception : certains stérols donnent une coloration bleue d'intensité comparable à celle obtenue avec l'adrénaline s'ils sont mis directement en présence du réactif arsénomolybdique utilisé dans la technique de Shaw. D'autre part, ils ne sont pas adsorbés par l'alumine, au contraire de toutes les autres substances qui participent aux résultats finaux obtenus dans le sang, avec la technique de Shaw. Cependant, on peut réaliser l'adsorption de ces stérols par l'alumine s'ils ont été au préalable mélangés à de l'adrénaline et maintenus ensuite

plusieurs heures dans un milieu faiblement alcalin. En effet, dans ces conditions, on réalise la synthèse d'un complexe adrénaline-hormone corticosurrénale. La formation de ce composé est accélérée par l'alcalinisation et réversible par acidification. Ceci confirme les résultats de Konschegg sur l'existence des composés adrénaline-lipoïdes.

Raab modifie légèrement la technique de Shaw et montre que les substances dosées par cette méthode peuvent être extraites du sang par l'alcool à chaud, mais non par l'alcool à froid. Le cholestérol n'est pas dosé et ne semble pas pouvoir se combiner à l'adrénaline, Ce dernier fait, déjà constaté par Konschegg, se vérifie aussi pour la corticostérone et l'androstérone. C'est pour la désoxycorticostérone et la progestérone que l'adrénaline semble avoir l'affinité la plus puissante. On connaît la parenté chimique de ces deux substances qui existent l'une et l'autre dans le cortex surrénal.

Raab montre que la distribution quantitative de ces substances dans le sang peut être évaluée grâce à une modification de la technique de Shaw. On possède ainsi un moyen d'apprécier le fonctionnement du cortex surrénal d'une part, grâce au dosage des composés cortico-adrénaliniques, et le fonctionnement de la médullosurrénale d'autre part, grâce au dosage de l'adrénaline.

Parallèlement à ces recherches, toute une série d'auteurs ont signalé l'affinité que l'adrénaline possède pour les globules rouges du sang. En 1930, Gedroye et Koskowski [34] ont pu montrer qu'*in vitro* comme *in vivo* les globules rouges du sang étaient capables d'absorber certaines substances et notamment l'adrénaline. Quelques années plus tard, M^lle^ Cahen a fait les mêmes constatations.

En 1932, Baku [5], à la suite d'intéressantes recherches, avait été amené à conclure qu'il est fort probable que, dans l'organisme, l'adrénaline circule fixée aux globules rouges. Cette conception avait paru confirmée par les tra-

vaux de Viale [93], de Crocetta [18], de Kuczarow [56], puis de Bross et Kubikowski [8] qui ont signalé que les hématies contiennent plus d'adrénaline que le plasma.

Enfin, tout récemment, en 1945, Colobert [13], étudiant à l'aide de la technique de Shaw l'état de l'adrénaline dans le sang circulant, confirme ces résultats et montre que l'adrénaline se trouve fixée aux hématies sous forme d'un complexe très facilement dissociable. La quantité de cette hormone fixée aux globules est considérablement plus élevée que celle qui se trouve en solution dans le plasma. Il montre [14] que ce complexe est de nature lipidique, soluble dans l'éther et le chloroforme, alors que l'adrénaline libre ne l'est pas dans les mêmes conditions. Enfin, il émet l'hypothèse que ces composés lipido-adrénaliniques sont probablement de même nature que ceux que Raab a pu isoler de la glande surrénale, et qu'il s'agit par conséquent du complexe « cortico-adrénalinique ».

Rappelons enfin que Danielopolu [19, 20, 21], par des techniques purement physiologiques, affirme que l'adrénaline doit se trouver fixée dans tous les tissus à une autre substance de nature inconnue pour constituer un « *complexe adrénalinique* ». Ce complexe, dépourvu de toute action d'excitation ou d'inhibition sur les organes, a pour rôle essentiel d'entretenir et de maintenir l'excitabilité de ces organes. C'est lui qui, sous l'influence de l'excitation du système nerveux sympathique, se décompose, libérant « *l'adrénaline efficiente* » qui entraîne la réaction de l'organe.

Il paraît donc très probable que l'adrénaline se trouve dans les tissus combinée à des lipides, et très vraisemblablement à l'hormone corticosurrénale elle-même. D'ailleurs, les relations anatomiques intimes qui unissent la cortico et la médullosurrénale laissent prévoir une certaine corrélation de fonction.

Si nous admettons ces conclusions, le mécanisme de l'action vaso-pressive de la désoxycorticostérone peut s'expliquer. Au cours des insuffisances surrénales chroniques (maladie d'Addison), l'absence totale de désoxycorticostérone (*) empêche les tissus de l'organisme de reconstituer leur stock de complexe cortico-adrénalinique indispensable pour qu'ils puissent répondre aux excitations du système nerveux végétatif. Ils ne peuvent plus, en effet, libérer *in situ* l'adrénaline qui est l'agent nécessaire à leur réponse. Tous les organes se trouvent ainsi plongés dans une asthénie profonde, incapables qu'ils sont de répondre aux incitations nerveuses; à la limite, tout se passe comme si le tonus sympathique lui-même était nul. Au niveau des vaisseaux — dont les fibres musculaires lisses, normalement à demi contractées par le tonus normal, se relâchent —, la tension artérielle s'écroule (**).

Les phénomènes observés par les auteurs au cours du traitement de la maladie d'Addison par la désoxycorticostérone s'expliquent encore parfaitement. Lorsqu'à un sujet en état d'insuffisance corticosurrénale, on injecte une dose trop considérable d'hormone, l'effet immédiat est l'action sur le métabolisme de l'eau. Il se produit une augmentation parfois massive du volume plasmatique; or, les vaisseaux et le cœur, asthéniques, sont incapables de réagir à cette augmentation brutale de la masse sanguine et l'on voit la défaillance cardiaque, l'œdème aigu du poumon, les œdèmes périphériques survenir, en dehors de toute modification de la tension artérielle qui reste basse, témoignant de l'incapacité réactionnelle du cœur et des vaisseaux.

(*) Quand les cortex surrénaux sont détruits, du même coup toutes les ressources de l'organisme en désoxycorticostérone disparaissent; il n'en est vraisemblablement pas de même pour l'adrénaline, car il semble bien que tous les tissus chromaffines de l'organisme autres que la médullosurrénale peuvent en sécréter.

(**) «Cette explication pathogénique de l'asthénie par insuffisance corticosurrénale ne s'oppose pas nécessairement à la théorie de Verzar d'après laquelle l'hormone est indispensable pour que les phénomènes de phosphorylation puissent se produire. L'une et l'autre peuvent très bien ne constituer que deux chaînons isolés du même mécanisme.

Si, au contraire, par des injections répétées et prolongées de doses convenables, tous les tissus sont en mesure de reconstituer leur stock de « *complexe adrénalinique* », ils récupèrent peu à peu leur réactivité première, ils obéissent à l'influx végétatif, reprennent leur tonus normal, et l'on voit la tension artérielle remonter graduellement, parfois même — mais toujours tardivement — atteindre des valeurs très élevées, ce phénomène restant d'ailleurs indépendant de la restauration de la masse sanguine.

Ce « *complexe adrénalinique* », probablement constitué par l'hormone corticosurrénale et l'adrénaline combinées, existerait en grande quantité, en quelque sorte à l'état de stock, dans le cortex surrénal (Abelous, Colobert). Il devient alors possible de concevoir l'apparition de syndromes tels que l'hypertension paroxystique dans des tumeurs corticosurrénales pures, sans lésion de la médullaire. Il suffit que, soumis à une incitation quelconque, de nature nerveuse par exemple, ce stock de complexe se décompose brutalement, libérant dans la circulation sanguine une dose énorme d'adrénaline, pour que l'on assiste à l'établissement de la crise paroxystique.

De même, lorsqu'un hyperfonctionnement surrénal entraîne une augmentation dans l'organisme du stock cortico-adrénalinique, les tissus se trouvent en état d'hyperexcitabilité vis-à-vis de l'influx nerveux sympathique, qui se manifeste en particulier au niveau du système circulatoire par une augmentation du tonus vasculaire, cause directe de l'hypertension.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces hypothèses qui nous paraissent cependant séduisantes et capables de constituer pour les cliniciens et les chercheurs une base de travail intéressante. Il suffit parfois d'examiner les faits sous une incidence nouvelle pour pénétrer plus intimement les mécanismes complexes de la nature.

CONCLUSIONS

Parmi les nombreuses hypothèses pathogéniques concernant l'hypertension artérielle permanente, la théorie rénale — au moins sous la forme qu'elle avait il y a peu d'années encore —, a perdu beaucoup de terrain au profit de l'hypothèse d'un déséquilibre neuro-endocrinien.

Dans ce travail, nous avons essayé de montrer :

1° Que dans ce profond déséquilibre neuro-endocrinien, la glande corticosurrénale joue un rôle très spécial. Des arguments d'ordre clinique, thérapeutique et expérimental tendent à faire admettre que chaque fois que l'organisme dispose d'une quantité anormalement élevée d'hormone corticale (adénome sécrétant, hyperplasie simple du cortex surrénal ou injections de doses trop élevées de désoxycorticostérone), l'hypertension apparaît. Au contraire, chaque fois qu'il existe une hyposécrétion d'hormone (maladie d'Addison, maladie de Simmonds, surrénalectomie double expérimentale), l'hypotension apparaît.

Tout se passe comme si les variations de la tension artérielle étaient directement sous la dépendance de la quantité d'hormone contenue dans l'organisme.

2° Qu'il existe très probablement un syndrome clinique d'hypersurrénalisme différent des syndromes d'hypersurrénalisme classique (maladie d'Apert, puberté précoce, pseudohermaphrodisme) caractérisé par une hypertension permanente solitaire.

3° Que le clinicien dispose pour étayer son diagnostic de moyens de laboratoire, en particulier le dosage des chlorures et du cholestérol sanguins, de la recherche du

taux d'élimination urinaire de l'hormone corticale, du dosage de l'adrénaline et de l'hormone corticosurrénale elle-même dans le sang circulant.

4° Que l'hypophyse, dans le déséquilibre neuro-endocrinien, joue aussi le rôle très spécial d'intermédiaire entre le système endocrinien et le système nerveux. Les lésions de l'hypophyse sont fréquemment la cause d'hypertensions, non pas par une action directe, mais par l'intermédiaire de l'hyperfonctionnement corticosurrénal qu'elle détermine.

5° Nous avons proposé une théorie pathogénique nouvelle du rôle que joue dans l'hypertension le cortex surrénal, en admettant l'existence dans la cellule vivante de composés cortico-adrénaliniques dont la présence est indispensable pour qu'elle puisse répondre à l'incitation du tonus nerveux sympathique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen,*
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
M. CREYX.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 28 Juin 1945.

Le Recteur,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abelous (J. E.) et Argaud (R.). — Inversion réactionnelle de la substance corticale et de la substance médullaire dans les capsules surrénales abcédées. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 893.
2. Anselmino et Hoffmann. — Hypertension due à l'hypersécrétion de vaso-pressine, surtout dans l'éclampsie puerpérale. *Arch. f. Gyn.*, 1931, **147**, 597; *Klin. Woch.*, 1936, p. 1750.
3. Aubertin (Ch.). — Absence d'hypertrophie cardiaque dans certains cas d'hypertension permanente solitaire. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 29 novembre 1929, p. 1371.
4. Babonneix, Delarue, Gelé et Mme Jourdan. — Epithélioma corticosurrénal. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris*, 9 avril 1935.
5. Baku (N.). — *Indian Journ. med. Research*, 1932, **19**, 877.
6. Bariéty (M.), Hanaut (H.), Léger (L.), Bricaire (H.) et Gougerot (L.). — Maladie d'Addison traitée par l'implantation sous-cutanée de comprimés d'acétate de désoxycorticostérone. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 12 décembre 1941, p. 848.
7. Bergfeld (W.) et Meessen (H.). — Hypophyse et pression élevée. D'après *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1937, **132**, 283.
8. Bross (W.) et Kubikowski (P.). — Le pouvoir adsorbant des hématies pour certaines substances en circulation dans le sang et spécialement pour l'adrénaline : signification biologique de ce phénomène. D'après *Arch. exp. Path. u. Pharmakol.*, 1935, **178**, 212.
9. Cachera (R.) et Barbier (P.). — Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison et au cours de son traitement hormonal. *Paris médical*, 1941, n° 31-32, p. 66; et *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 6 juin 1941, p. 499.
10. Cachera (R.), Rouzaud (M.) et Courtenay (B.). — La mort subite dans la maladie d'Addison traitée par la désoxycorticostérone. *Soc. d'Endocrinologie*, 25 mars 1943.
11. Chiray (M.), Mollard (H.) et Maschas (H.). — Syndromes digestifs et pathologie neuro-hormonale. Maloine édit., Paris-Montpellier, 1944.

12. Clément (R.) et Mme Hartmann. — Hirsutisme d'Apert et syndrome de Cushing. *Progrès médical*, 24 décembre 1944, p. 310.
13. Colobert (L. E. M.). — Quelques aspects de la biochimie de l'adrénaline. Thèse médec., Bordeaux, 1945, n° 48.
14. Colobert (L. E. M.). — Sur l'existence probable d'une substance adrénalinogène dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, séance de Bordeaux, février 1945.
15. Corteel (A.). — Action hypotensive de la progestérone dans deux cas d'hypertension paroxystique. *Ann. d'Endocrinol.*, 1943, **4**, 65.
16. Corteel (A.). — Du caractère variable des hypertensions solitaires de la ménopause et de leur traitement. *Ann. d'Endocrinol.*, 1943, **4**, 188.
17. Creyx (M.), Hirsch (O.) et Ringenbach (G.). — Etude de la glycémie dans un cas de maladie d'Addison. Réaction glycémique à l'adrénaline augmentée. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 10 avril 1936, p. 247.
18. Crocetta (A.). — La présence d'adrénaline dans les hématies. D'après *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1933, **8**, 455.
19. Danielopolu (D.) et Marcou (J.). — Sur le rôle physiologique de l'adrénaline, de la sympathine et de l'acétylcholine. I. *Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1939-1940, **37**, 1290.
20. Danielopolu (D.) et Marcou (J.). — Sur le rôle physiologique de l'adrénaline, de la sympathine et de l'acétylcholine. II. *Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1939-1940, **37**, 1305.
21. Danielopolu (D.) et Marcou (J.). — Sur le rôle physiologique de l'adrénaline, de la sympathine et de l'acétylcholine. III. *Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1939-1940, **37**, 1327.
22. Decourt (J.) et Guillaumin (Ch. O.). — Sur les valeurs respectives du chlore, du sodium et du potassium sanguins dans six cas de maladie d'Addison. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, 55.
23. Decourt (J.), Guillaumin (Ch. O.) et Audry (M.). — L'hypertension artérielle solitaire avec hyperchlorémie sans insuffisance rénale. *Presse médicale*, 1941, n° 69-70, p. 740.
24. De Gennes (L.). — Le traitement de la maladie d'Addison par la cortine de synthèse. *Ann. d'Endocrinol.*, 1943, **4**, 152.
25. De Gennes (L.). — Le traitement des insuffisances endocriniennes par les implants sous-cutanés de comprimés d'hormone. *Ann. d'Endocrinol.*, 1944, **5**, 31.
26. Desmarest et Monnier-Vinard. — Deux cas de surrénalectomie pour hypertension permanente. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 29 juin 1934, p. 1118.
27. Donzelot (E.). — Les dysrégulations hormonales dans les hypertensions paroxystiques et permanentes. IIIe Journée méd. intern., Paris, juin 1937.

28. Donzelot (E.). — L'hypertension artérielle d'origine surrénale. *Arch. hospit. Paris,* 1941, n° 13, p. 463.

29. Donzelot (E.), Justin-Besançon (L.), Cachera (R.) et Barbier (P.). — Effets cliniques et biologiques de l'acétate de désoxycorticostérone dans un cas de maladie d'Addison. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris,* 6 juin 1941, p. 492.

30. Donzelot (E.) et Kisthinios. — La tension artérielle. Baillière & fils édit., Paris, 1935.

31. Dumas (A.) et Bernay (P.). — Corticosurrénalome avec hypertension permanente modérée. *Bull. Soc. méd. Hôp. Lyon,* 17 décembre 1935, **157,** 344.

32. Duvoir (M.), Blondin (S.), Pautrat (J.) et Desclaux (P.). — Ablation d'un adénome corticosurrénal chez une hypertendue. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris,* 1944, **60,** 101.

33. Franschini (A.). — L'hormonosérothérapie testiculaire dans l'hypertension artérielle. *Rev. franç. d'Endocrinol.,* 1937, **15,** 97.

34. Gedroye (M.) et Koskowski (W.). — Les hématies et l'adsorption de certaines substances nutritives et hormonales, spécialement de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.,* 1930, **105,** 409.

35. Giroud (A.). — Valeur fonctionnelle de la corticosurrénale. Sa mesure, ses conditions. *Sem. des Hôp. de Paris,* 1941, 23, 889.

36. Giroud (A.), Desclaux (P. L.), et Martinet (M.). — Relation entre la fonction corticosurrénale et la pression artérielle. Soc. d'Endocrinol., 26 juin 1941; *Ann. d'Endocrinol.,* 1941, **2,** 166.

37. Giroud (A.), Desclaux (P. L.) et Martinet (M.). — Variations fonctionnelles du cortex surrénal en relation avec le problème de l'hypertension. *Presse médicale,* 1941, n° 92-93, p. 1156.

38. Giroud (A.), Desclaux (P. L.) et Martinet (M.). — Hormone corticale dans les régénérats corticaux. *C. R. Soc. Biol.,* 1943, **137,** 313.

39. Giroud (A.), Martinet (M.) et Bellon (M.). — Répartition de l'hormone corticale dans le cortex surrénal, valeur de la zone glomérulée. *C. R. Soc. Biol.,* 1940, **134,** 441.

40. Giroud (A.), Martinet (M.) et Bellon (M.). — Dépendance de la fonction corticosurrénale chez l'homme vis-à-vis de l'acide ascorbique. Variations de l'élimination urinaire de l'hormone corticale. *C. R. Soc. Biol.,* 1941, **135,** 514.

41. Giroud (A.), Martinet (M.) et Pacoret (J.). — Absence d'adrénaline dans le cortex surrénal. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris,* 1941, **23,** 113.

42. Giroud (A.), Santa (N.) et Martinet (M.). — Microdosage de

l'hormone corticosurrénale. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, 105; *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **134**, 20.

43. Giroud (A.), Santa (N.) et Martinet (M.). — Variations de l'hormone corticale en fonction de l'acide ascorbique. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **134**, 23.
44. Giroud (A.), Santa (N.) et Martinet (M.). — Dosage de l'hormone corticosurrénale dans l'urine et considérations sur sa forme d'élimination. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **134**, 624.
45. Giroud (A.), Ratsimamanga (A. R.) et Chalopin (H.). — Présence et distribution de l'hormone corticale dans l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, 725.
46. Goormaghtigh (N.) et Elaut (L.). — Histo-physiologie de la surrénale pendant l'hypertension artérielle expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 501.
47. Hantschmann (L.). — Klinische und experimentelle Studien zur frage der essentiellen Hypertonie. *Klin. Woch.*, 1937, p. 378.
48. Hermann (H.), Galy (P.) et Lecuire (J.). — Médullosurrénalome avec hypertension paroxystique. Intervention, guérison. Dosage biologique de l'adrénaline. *Ann. d'Endocrinol.*, 1943, **4**, 191.
49. Hermann (H.) et Policard (A.). — Les glandes endocrines. — II. Hypophyse. Collection scientifique lyonnaise des cours et conférences, Camugli édit., 6, rue de la Charité, Lyon.
50. Jores (A.). — Die Bedeutung der Hypophyse für die Enstellung der Hochdrukes inbesondere der essentiellen Hypertonie. *Klin. Woch.*, 1936, **1**, 841.
51. Jeck (H. S.). — Tumeur des surrénales, relation de deux cas. *Ann. Journ. Surg.*, 1937, **35**, 557.
52. Kendall (E. C.), Mahon (H. L.), Mc Kenzie (B. F.), Myers (C. S.) et Koelsche (G. A.). — *Proc. Staff. Meetings Mays Clinics*, 1934, **9**, 245.
53. Koehler (A. E.) et Eichelberger. — *Journ, biol. Chem.*, 1936, **115**, 653.
54. Konschegg (Th.). — *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1932, **81**, 559.
55. Konschegg (Th.) et Monauni (J.). — *Ztschr. f. Klin. Med.*, 1936, **99**, 131.
56. Kuczarow (M.). — Der Einfluss von Heparin auf die Adrenalinpermeabilität der Erythrocyten. *Klin. Wochschr.*, 1934, **13**.
57. Léger (L.) et Mollard (H.). — Tentatives de réactivation de la corticosurrénale par intervention sur le sinus carotidien. *Presse médicale*, 1941, n° 82-83, p. 1019.
58. Leloir (L. F.). — Surrénales et métabolisme des hydrates de carbone. Thèse, Buenos-Ayres, 1934; *Rev. franç. d'Endocrinol.*, 1935, p. 146.

59. Lereboullet (J.). — Les traitements hormonaux de la maladie d'Addison. Leurs résultats, leurs dangers. *Paris médical*, 1941, **119-120**, 101.

60. Leriche (M.). — Essai de réactivation surrénalienne dans un cas de maladie d'Addison. *Lyon chirurg.*, 1937, **306**, 204.

61. Leriche (M.), Fontaine (R.) et Frœhlich (F.). — Surrénalectomie et hypertension expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 991.

62. Loeper (M.), Ledoux-Lebard et Breton (P.). — L'atonie artérielle au cours de la cachexie hypophysaire. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1941, p. 262.

63. Loheac. — Tumeurs malignes corticosurrénales. Thèse médec., Lille, 1928.

64. Mac Cullagh (E. P.) et Ryan (E. J.). — The use of desoxycorticosterone acetate in Addison's disease. *Journ. amer. med. Assoc.*, 1940, **114**, 2530.

65. Maranon (G.) et Collazo (S. A.). — Action de l'hormone corticosurrénale sur le métabolisme de la cholestérine. *Rev. franç. d'Endocrinol.*, 1935, **13**, 1.

66. Maranon (G.). et Domenech. — Variations of blood pressure in diseases of the hypophysis. *Brit. med. Journ.*, 31 octobre 1936, p. 851.

67. Merle (E.), Petit (G.) et Prelle (M.). — Le facteur endocrinien dans la pathogénie de l'hypertension artérielle, de l'hypertension intracrânienne et de l'artériosclérose précoce. Rôle de l'hypophyse. *Rev. franç. d'Endocrinol.*, 1935, **13**, 173.

68. Metzger (H.), Hoerner (G.) et Maurer (Ch.). — Un cas de syndrome de Cushing avec symptomatologie fruste et vérification anatomique. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1936, p. 1316.

69. Nicaud (P.) et Deschamps (P. N.). — Hypertension à forme cérébrale suivie d'un syndrome d'Addison par tuberculose des capsules surrénales associée à une hyperplasie langerhansienne. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris* (séance du 9 juillet 1943), 1944, **59**, 362.

70. Plazy et Germain. — Athérome aortique étendu avec hypertension variable et corticosurrénalome. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 3 juin 1932, p. 891.

71. Pourquié (J.). — Des tumeurs primitives corticosurrénales. Thèse, Paris, 1937, n° 238.

72. Puech, Rimbaud (P.) et Dufoix. — Insuffisance surrénale aiguë. Adénome cortical des deux glandes. *Arch. Soc. Sc. méd. et biol. Montpellier*, 19 février 1932, p. 230.

73. Puig (R.). — Corticosurrénalome malin avec métastases multiples et fièvre ondulante. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1937, n° 6, p. 194.

74. Raab. — Cité dans « Les syndromes d'origine surrénale contestable ». Encyclopédie médico-chirurgicale (glandes endocrines), 10.015, p. 10.

75. Raab (W). — Adreno-cortical compounds in the blood. *Endocrinol.*, 1941, **28,** 325.

76. Rasmussen (A. T.). — Relation des cellules basophiles de l'hypophyse humaine avec la pression sanguine. D'après *Endocrinology*, 1938, **23,** 263.

77. Rimbaud (P.). — Syndrome addisonien à évolution rapide. Epithélioma cortical des capsules surrénales. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 24 mars 1933, p. 404.

78. Rimbaud (P.). — Tumeurs du cortex surrénal et troubles tensionnels. *Progrès médical*, 1939, **24,** 857.

79. Rimbaud (P.) et Delmas (A.). — Adénome cortical des capsules surrénales avec hypertension artérielle paroxystique. *Bull. Assoc. franç. Etude du Cancer*, mai 1939, n° 4, p. 682.

80. Rogoff (J. M.) et Marcus (E.). — Rôle supposé des surrénales dans l'hypertension. Recherches expérimentales. D'après *Journ. amer. med. Assoc.*, 1938, **110,** 2127.

81. Santa (N.) et Veil (C.). — Action de la cortine sur la cellule pigmentaire. Possibilité d'utilisation de cette réaction. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131,** 1172.

82. Seligsohn (A.). — Le syndrome de Cushing et le problème de l'hypertension essentielle. *Presse médicale*, 1938, **46,** 1931.

83. Shaw (F. H.). — The determination of adrenalin. *Biochem. Journ.*, 1938, **32,** 19.

84. Shumacker (H. B.) et Firor (W. M.). — The interrelationship of the adrenal cortex and the anterior lobe of the hypophysis. *Endocrinology*, novembre et décembre 1934, p. 676.

85. Thorn (G. W.) et Firor (W. M.). — Desoxycorticosterone acetate therapy in Addison's disease. *Journ. amer. med. Assoc.*, 29 juin 1940, p. 2516.

86. Thorn (G. W.). — Clinical use of extracts from adrenal cortex and of synthetic products having similar action. *Journ. amer. med. Assoc.*, 1944, **125,** 10.

87. Thorn (G. W.), Engel (L. L.) et Eisenberg (H.). — Traitement de l'insuffisance surrénale par des implants sous-cutanés de comprimés d'acétate de désoxycorticostérone. D'après *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1939, **64,** 155.

88. Thorn (G. W.), Palmer, Howard, Emerson et Firor (W. M.). — Traitement de la maladie d'Addison par des comprimés d'hormone corticale cristallisée implantés sous la peau. D'après *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1939, **64,** 339.

89. Tores. — Rôle de l'hypophyse pour le développement de l'hypertension, en particulier de l'hypertension essentielle. D'après *Klin. Wochenschr.*, 13 juin 1936, p. 841.

90. Urechia (C. I.), Dragomir (L.) et Retezeanu. — Maladie d'Addison avec tension artérielle normale et rétention de potassium. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris,* 22 février 1935, p. 300.

91. Van Bogaert (A.). — Hypertension artérielle et hypophyse. *Le Scalpel,* 3 octobre 1936, p. 2157.

92. Van Bogaert (A.) et Van Baarle (F.). — Réactions hypophysaires au cours de l'hypertension expérimentale. Hormones pigmentaires. *C. R. Soc. Biol.,* 1939, **130,** 772.

93. Viale (G.). — Adrénalinémie et adrénalinurie. D'après *Rev. sud-america Endocrinol. Quiniotherap.,* 1933, **16,** 387.

94. Westphal et Sievert. — *Zeitschr. f. Klin. Med.,* 1938, **133,** 342.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 7

PREMIÈRE PARTIE

Orientation du diagnostic

CHAPITRE PREMIER. — LES PROCÉDÉS ACTUELS D'APPRÉCIATION DU FONCTIONNEMENT DU CORTEX SURRÉNAL 11

CHAPITRE II. — SYNDROMES SURRÉNAUX ET TENSION ARTÉRIELLE. 16

I. — Tension artérielle et maladie d'Addison 16
II. — Hypersurrénalisme et hypertension 18
III. — L'hypotension de la maladie de Simmonds 24
IV. — L'hypophyse et la régulation de la tension artérielle. 25

CHAPITRE III. — HYPERTENSION EXPÉRIMENTALE ET CORTEX SURRÉNAL 29

CHAPITRE IV. — EXISTE-T-IL UN SYNDROME D'HYPERTENSION SOLITAIRE LIÉ A L'HYPERSURRÉNALISME ? 31

CHAPITRE V. — POSITION NOSOLOGIQUE DE L'HYPERTENSION SOLITAIRE D'ORIGINE CORTICOSURRÉNALE DANS LE GRAND CADRE DES HYPERTENSIONS 35

DEUXIÈME PARTIE

Essai de pathogénie

ESSAI D'INTERPRÉTATION DE L'EFFET VASO-PRESSIF DE L'HORMONE CORTICOSURRÉNALE 43

CONCLUSIONS 53

BIBLIOGRAPHIE 55

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, 3, place de la Victoire. — N° 31.2174